

UNIVERSITE DE GENEVE

Département de médecine

FACULTE DE MEDECINE

Professeur-assistant M. B. VALLOTTON

Importance clinique de la triiodothyronine sérique

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Hélène ZURCHER-DUBOIS

de

Genève

Thèse N° 3387

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1974

UNIVERSITE DE GENEVE

Département de médecine

FACULTE DE MEDECINE

Professeur-assistant M. B. VALLOTTON

Importance clinique de la triiodothyronine sérique

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Hélène ZURCHER-DUBOIS

de

Genève

Thèse N° 3387

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1974



La Faculté de médecine, sur le préavis du docteur Michel B. Vallotton, professeur-assistant, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 11 février 1974

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3387

Nous exprimons au professeur Alex F. Muller qui nous a accueillie dans son service et nous a permis de mener à bien l'élaboration de ce travail, nos sentiments respectueux et notre profonde gratitude.

Nous sommes extrêmement reconnaissante au professeur Michel B. Vallotton d'avoir bien voulu diriger cette thèse et nous le remercions très vivement de l'intérêt qu'il nous a constamment témoigné au cours de notre travail.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Parmi tous les tests de laboratoire destinés à mesurer la fonction thyroïdienne, les plus utilisés actuellement sont ceux qui sont liés aux taux des hormones thyroïdiennes sériques tels le PBI, le test de Hamolsky et la détermination de la tetraiodothyronine (thyroxine ou T₄).

Depuis quelques années, de nouvelles techniques ont permis de doser directement la 3-5-3'-triiodo-L-thyronine (T₃) dont l'importance clinique grandissante a pu ainsi être appréciée quantitativement.

Dès 1937, il est possible d'évaluer grossièrement la thyroxine en mesurant l'iode lié aux protéines sériques ou PBI (protein bound iodine). En effet, la thyroxine forme 80-90% de la totalité de l'iode plasmatique et est précipitée quantitativement avec les protéines sériques. Cet examen perd cependant beaucoup de sa valeur quand on sait qu'il est influencé tant par l'iode exogène que le malade a absorbé que par des composés iodés endogènes hormonalement inactifs (1).

En 1957, Hamolsky propose un test qui permet de mesurer le degré de saturation de la TBG (thyroxine binding globulin) par la thyroxine. Le principe de ce test est l'addition de triiodothyronine radioactive au sérum et la répartition de celle-ci entre la TBG sérique et un autre agent liant (les globules rouges dans la méthode originale, des résines, du Sephadex ou du charbon dans des méthodes plus récentes (2, 3). Ces divers tests appelés dans la littérature anglo-saxonne "T₃ uptake tests" ou RT₃U (4) selon une nouvelle nomenclature, ne sont pas influencés par l'iode exogène. Ils ne dépendent

cependant pas que de la concentration de thyroxine mais aussi de la capacité totale de liaison du sérum; aussi les variations de la TBG affectent-elles les résultats (la capacité de liaison de la TBG peut augmenter sous l'action des oestrogènes, de la grossesse, de la perphenazine ou peut être élevée génétiquement; elle peut diminuer sous l'action des androgènes, des stéroïdes anabolisants, de la prednisone; elle peut être basse génétiquement, enfin les salicylés et la diphenylhydantoïne entrent en compétition avec les hormones thyroïdiennes pour se lier à la TBG). (2, 5, 6).

Dès 1964, une méthode quantitative permet de mesurer directement la L-tetra-iodothyronine ou thyroxine (7). Il s'agit d'une méthode de compétition dans laquelle la thyroxine inconnue entre en compétition avec un taux connu de thyroxine radioactive pour une quantité de thyroxine-binding-globulin (TBG) déterminée. Ainsi, on comprend que les résultats ne soient pas influencés par l'iode exogène. Selon la nouvelle nomenclature, cette méthode est dite "thyroxine displacement" ou "T4(d)". (4).

Découverte en 1952 (8), la triiodothyronine fut d'abord considérée comme une hormone thyroïdienne mineure. Des études récentes montrent son importance croissante. Physiologiquement, la 3-5-3'-triiodo-L-thyronine ne constitue que le 5% des hormones thyroïdiennes totales (9) et forme avec la thyroxine un rapport plasmatique de 1/30 environ (10, 11, 12). Une partie de l'hormone est sécrétée par la glande elle-même, une autre partie provient de la désiodation périphérique de la thyroxine. Cette conversion a été reconnue en 1955 déjà (13). Récemment, plusieurs auteurs en ont apporté des preuves

chez l'animal (14) ou chez l'homme (10, 15, 16, 17, 18). Ainsi, selon les travaux, $1/3$ à $2/3$ de la T3 provient de la désiodation périphérique de la T4 alors qu' $1/3$ du métabolisme de la T4 se fait par transformation en T3. La T3 est une hormone localisée principalement dans le compartiment intracellulaire (14, 19, 20). Elle se distribue dans un volume de 35 à 43 litres alors que celui occupé par la T4 est de 10 litres (15, 20, 21, 22, 23, 23a). Dans le sang, elle est liée à 3 protéines différentes : à la TBG pour 46 à 55%, à l'albumine pour 29 à 34% et à la TBPA (thyroxine-binding prealbumin) pour 7 à 9%. La T4 est liée aux mêmes protéines dans les proportions suivantes : 42-50%, 15% et 35% (24). Ainsi, l'élévation classique de la TBG et de la T4 pendant la grossesse s'accompagne également d'une augmentation des valeurs de T3 (25).

Sa demi-vie est de 19-24 heures alors que celle de la T4 est de 5.6 jours (15, 20, 26, 27). Sa clearance est 20 fois plus rapide que celle de la T4 (10, 20). Son taux de production journalier varie selon les auteurs de 28 à 60 μg par jour (12, 15, 20, 21, 23) en regard d'un taux journalier de 82 à 88 μg pour la T4 (15, 20). Comme la T3 est 3 à 5 fois plus active physiologiquement que la T4 elle contribuerait pour plus de la moitié au métabolisme périphérique (12, 20, 28). A la suite de ces découvertes, certains auteurs suggèrent que la T3 pourrait être la seule hormone active tandis que la T4 formerait une réserve à la manière d'une "prohormone" (14).

On connaît maintenant le rôle de la T3 dans un certain nombre de situations cliniques bien décrites. Si le premier cas de "T3 toxicose" ou "thyroéotoxicose à T3", définie comme une hyperthyroïdie due à la seule élévation de la T3 en pré-

sence d'une T4 en quantité normale, a été reconnue en 1957 (29) et si d'autres auteurs en ont décrites en 1961 et 1963 (30, 31), ce n'est que la mise au point de nouvelles méthodes de dosage qui a permis de diagnostiquer de nombreux cas de thyroétoxicose à T3 (11, 32, 33, 34, 35). Ces méthodes utilisent soit le principe de compétition (ou T3 displacement) soit la méthode radioimmunologique (27, 36, 37, 38, 39, 40). La thyroétoxicose à T3 a été définie plus exactement par Hollander (33) comme une augmentation de T3 en présence de symptômes et de signes d'hyperfonction thyroïdienne, de valeurs normales de la T4 totale et de la T4 libre et d'un test de suppression au Cynomel négatif. A ces critères, on peut ajouter qu'il faut exclure une anomalie génétique de la TBG puisqu'une forte diminution de celle-ci entraîne une valeur faussement basse de la T4. Cette valeur de la TBG peut être présumée normale si dans un cas d'hyperthyroïdisme, le RT3U n'est pas disproportionnellement élevé par rapport à la T4 et au PBI (32).

En dehors de la thyroétoxicose à T3, les autres situations cliniques où la T3 est augmentée sont les suivantes :

1. La thyroétoxicose classique peut être précédée par une augmentation de la T3 (41);
2. A la suite d'un traitement à l'iode 131 on peut observer une synthèse préférentielle de la T3 avec augmentation du rapport T3/T4; cette augmentation de la T3 maintient l'euthyroïdie malgré des taux de T4 inférieurs à la norme (42, 43);
3. En cas de déficit en iode, on enregistre une baisse de la T4 et une synthèse préférentielle de la T3 qui serait un mécanisme d'adaptation pour maintenir l'euthyroïdie. Ces variations en cas de baisse de l'apport

iodé s'observent chez l'homme et chez le rat (44, 45); 4. Le développement d'une thyrotoxicose à T3 a été récemment décrit au cours d'un traitement antithyroïdien médicamenteux (46, 47); 5. Enfin, on a trouvé des augmentations ou des sécrétions isolées de T3 dans un goitre euthyroïdien (48) et dans un goitre multinodulaire non toxique (49).

Ce travail se propose d'étudier l'application clinique du dosage de la T3 comparé au PBI, au RT3U et à la T4 dans divers groupes de malades, comprenant des hyperthyroïdiens, des hypothyroïdiens et des euthyroïdiens. Ce dernier groupe hétérogène englobe des euthyroïdiens stricts sans maladie thyroïdienne ni atteinte cardiaque, des euthyroïdiens porteurs de goitres, des hyperthyroïdiens devenus euthyroïdiens après traitement et des euthyroïdiens avec troubles du rythme cardiaque. Ce groupe a été isolé car il a été décrit des états de prétoxicose se manifestant initialement par des troubles du rythme cardiaque et par un PBI élevé tandis que le RT3U et la T4 sont normaux (50).

MATERIEL ET METHODES

Cette étude comprend 195 cas qui se divisent en 65 euthyroïdiens dont 30 ont été investigués pour exclure une dysthyroïdie et dont 35 appartiennent au personnel soignant, 26 goitres euthyroïdiens dont 5 ont un nodule autonome, 24 sujets euthyroïdiens et présentant des troubles du rythme cardiaque (2 ont une fibrillation auriculaire (FA) associée à un goitre euthyroïdien, 4 ont une tachycardie sinusale, 3 ont une FA isolée, 11 ont une FA avec insuffisance cardiaque et 4 présen-

tent une tachyarythmie autre qu'une FA), 56 hyperthyroïdiens (26 maladies de Basedow ou goitres toxiques diffus, 20 goitres multinodulaires toxiques ou GMNT, 10 goitres uninodulaires toxiques, GNT ou adénomes toxiques*), 14 anciens hyperthyroïdiens traités dont 6 ont subi une strumectomie et dont 8 ont été traités par l'iode 131 , 10 hypothyroïdiens. Tous ces malades ont été investigués dans les divers services de l'Hôpital cantonal de Genève. Leurs dossiers ont été examinés par deux ou trois médecins au moins. Le diagnostic a été posé sur la foi de l'examen clinique et sur la base des tests de laboratoires comprenant la thyroxine totale (T_4), le FBI, le RT 131 U et presque toujours pour les hyperthyroïdiens et les hypothyroïdiens, la captation de l'iode 131 , le taux de conversion et la scintigraphie de la glande associée en cas de nécessité à un test de suppression à la triiodothyronine (Cynomel[®] Smith Kline & French) ou à un test de stimulation par la TSH (Ambion[®], Organon). Le réflexogramme et le métabolisme de base ont été effectués dans plusieurs cas. Quand, après examen de ces résultats, le diagnostic restait douteux, le cas a été exclu de l'étude. La triiodothyronine a été dosée dans les mêmes sera que la T_4 mais seulement quand le diagnostic fut établi sur les bases citées plus haut.

Le FBI a été mesuré selon une méthode entièrement automatisée établie par Riley et Gochman (52). Le RT 131 U a été mesuré par le test du Res-O-Mat[®] T 131 /I 125 (Mallinckrodt Co). La thyroxine totale a été dosée par une méthode basée sur l'analyse de saturation mise au point par Burger et coll. (53, 54). La

* Selon la nomenclature établie par l'"American Thyroid Association" (51).

triiodothyronine totale est également dosée par analyse de saturation selon la méthode de Burger et coll. (39), l'extraction préférentielle de la T₃ se faisant grâce à un pH favorable et la séparation complète de la T₄ résiduelle grâce à une chromatographie sur des colonnes de Sephadex LH-20.

RESULTATS

Les valeurs du PBI, du RT³U, de la T⁴, de la T³ et du rapport T³/T⁴ sont rapportées dans les différents groupes (Tableau 1).

Les limites de la norme correspondent aux valeurs moyennes chez les euthyroïdiens $\pm$ deux déviations standards (DS).

Euthyroïdiens

Ce groupe comprend 65 individus dont 30 ont été investigués dans le but d'exclure une dysthyroïdie (aucun de ceux-ci ne présentaient de troubles du rythme cardiaque) et dont 35 appartiennent au personnel hospitalier des deux sexes.

- Le taux sérique du PBI a été mesuré chez les 30 malades; aucun ne prenait de médicament ou n'avait subi un examen radiologique susceptible de le modifier. La concentration moyenne $\pm$ DS est de 6.676 ± 1.875 $\mu\text{g/l}$, toutes les valeurs étant comprises entre 3.6 et 12.6 $\mu\text{g}/100$ ml.

- La valeur du RT³U mesurée dans ce même groupe est de $31.06 \pm 3.6\%$, toutes les valeurs étant comprises entre 22 et 39%.

- La concentration moyenne de la T⁴ sérique mesurée dans le groupe entier est de 7.92 ± 1.87 $\mu\text{g}/100$ ml, toutes les valeurs étant comprises entre 4.5 et 12 $\mu\text{g}/100$ ml.

- La concentration moyenne de la T³ sérique mesurée chez 54 sujets (35 membres du personnel soignant, 19 malades) est de 0.159 ± 0.054 $\mu\text{g}/100$ ml, toutes les valeurs étant comprises entre 0.048 et 0.330 $\mu\text{g}/100$ ml.

- Le rapport T³/T⁴ où T³ et T⁴ sont exprimés en pmoles/ml est chez 54 sujets de 0.025 ± 0.009 .

Tableau 1

Diagnostic	PBI µg/100 ml moyenne DS	RT30% moyenne DS	T4 µg/100 ml moyenne DS	T3 µg/100 ml moyenne DS	T3/T4 moyenne DS	N
Euthyroïdiens	6.676 ± 1.875	31.06 ± 3.6	7.92 ± 1.87	0.159 ± 0.054	0.025 ± 0.009	54
Goitres euthyroïdiens	6.853 ± 2.49	31.1 ± 3.64	9.06 ± 2.0	0.188 ± 0.073	0.026 ± 0.011	21
E. + tr. rythme cardiaque	8.29 ± 2.79	31.6 ± 3.95	9.53 ± 2.22	0.202 ± 0.088	0.025 ± 0.010	24
Maladie de Basedow	12.81 ± 3.63	38.7 ± 4.62	20.6 ± 7.2	0.460 ± 0.234	0.027 ± 0.013	26
GMNT	12.14 ± 4.734	37.6 ± 3.33	18.6 ± 5.42	0.349 ± 0.136	0.023 ± 0.009	19
GNT	11.54 ± 5.576	35.7 ± 4.73	9.93 ± 3.36	0.289 ± 0.148	0.0385 ± 0.027	10
GNA	5.20 ± 1.56	34.0 ± 7.67	7.68 ± 1.94	0.175 ± 0.054	0.028 ± 0.007	5
Hyperthyroïdiens traités	5.35 ± 1.584	30.64 ± 3.56	7.92 ± 1.82	0.187 ± 0.085	0.029 ± 0.012	14
Hypothyroïdiens	2.93 ± 1.51	24.3 ± 4.5	1.88 ± 2.47	0.059 ± 0.040	0.060 ± 0.065	9
Valeurs normales ± 2 DS	2.9-10.4	24-38	4.2-11.7	0.051-0.267	0.007-0.043	

Le PBI dépasse la valeur de la concentration moyenne + 2 DS dans un cas sur 30. Le RT3U est une fois plus bas, une fois plus élevé que la moyenne $\pm$ 2 DS. Dans ces 3 cas, la T4 était normale ainsi que la T3 mesurée dans 2 cas. La T4 dépasse la valeur moyenne + 2 DS dans un cas; même si la T3 n'a pas été mesurée dans ce cas, l'euthyroïdie ne peut être mise en doute. La T3 est plus élevée que la moyenne + 2 DS dans deux cas appartenant au groupe des malades. Les déterminations ont été refaites donnant le même résultat. Cliniquement, on ne trouve pas d'argument en faveur du diagnostic de thyrotoxicose à T3.

Cas 1 : S.A., est une femme de 63 ans qui souffre d'une maladie de Parkinson et chez qui on soupçonnait une hypothyroïdie en raison d'une fatigue, d'une lenteur d'idéation, d'une prise de poids et d'une rugosité de la peau. Le PBI est de 6.9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, le RT3U est de 32%, la thyroxine est de 10.9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ tandis que la T3 est seule élevée à 0.330 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

Cas 2 : R.F., est une femme de 59 ans qui souffre d'un ancien infarctus du myocarde et d'une hyperlipémie induite par les hydrates de carbone. Les investigations thyroïdiennes ont été entreprises dans le but d'exclure une hypothyroïdie. Le cholestérol est élevé à 3.6 g/l, le PBI est de 7.8 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, le RT3U est de 27%, la T4 est de 6.0 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ tandis que la T3 est de 0.314 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Le test de fixation à l'iode 131 est de 52% après 24 heures avec une conversion de 11.2% et une scintigraphie normale. Un an après ces examens, la malade ne présente aucun signe d'hyperthyroïdie, le PBI et le RT3U sont normaux. C'est le seul sujet euthyroïdien chez qui le rapport T3/T4 est plus élevé que la valeur moyenne + 2 DS, à 0.062.

Signalons enfin, que chez 5 femmes euthyroïdiennes sous traitement anticonceptionnel oral, nous avons trouvé que 3 fois la T4 était anormalement élevée tandis que la T3 était toujours normale. Ces 5 cas sont exclus des calculs statistiques.

Goitres euthyroïdiens

Ce groupe comprend 21 sujets qui présentent soit un goitre diffus, soit un goitre uni- ou multinodulaire.

- Le taux sérique du PBI mesuré dans 17 cas est de 6.853 ± 2.49 $\mu\text{g}/100$ ml, toutes les valeurs étant comprises entre 3.2 et 14.5 $\mu\text{g}/100$ ml.
- La valeur du RT3U dans 21 cas est de $31.1 \pm 3.64\%$, toutes les valeurs étant comprises entre 24 et 41%.
- La concentration moyenne de la T4 sérique est dans 21 cas de 9.06 ± 2.0 $\mu\text{g}/100$ ml, toutes ces valeurs étant comprises entre 4.5 et 11.5 $\mu\text{g}/100$ ml.
- La concentration moyenne de la T3 sérique est de 0.188 ± 0.073 $\mu\text{g}/100$ ml, toutes les valeurs étant comprises entre 0.062 et 0.322 $\mu\text{g}/100$ ml.
- Le rapport T3/T4 est de 0.026 ± 0.011 .

Aucune de ces valeurs n'est significativement différente (t test) des valeurs moyennes des euthyroïdiens.

Le PBI est trop élevé une fois sur 17, le RT3U est trop élevé une fois sur 21, la T4 est normale dans tous les cas, la T3 est plus élevée que la valeur normale + 2 DS dans deux cas sur 21.

Cas 1 : Z.P., est un homme de 80 ans traité pour un diabète sucré. Il présente un nodule thyroïdien droit de la grosseur d'un abricot; il n'y a pas d'autres symptômes d'hyperthyroïdie qu'une perte de poids de 2 kg en 7 mois. Le PBI est de 6.3 $\mu\text{g}/100$ ml, le RT3U de 37%, la T4 est de 11 $\mu\text{g}/100$ ml, la T3 est seule trop élevée à 0.322 $\mu\text{g}/100$ ml. Le rapport T3/T4 est de 0.035. La fixation à l'iode 131 est de 38% après 24 heures avec un taux de conversion à 52%. La scintigraphie révèle un nodule droit hyperfonctionnel et une captation présente mais diminuée à gauche.

Cas 2 : B.A., est une malade de 67 ans qui souffre d'une polyarthrite chronique évolutive et qui est porteuse d'un goitre euthyroïdien depuis plus de 30 ans. Elle a subi une strumectomie partielle en 1948. Les investigations ont été faites pour établir un bilan de la fonction thyroïdienne sans que la malade présente de symptômes d'hyperthyroïdie autre qu'une thermophobie. Le PBI n'a pas été mesuré, le RT3U est de 26%, la T4

est de $9.2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, la T_3 est élevée à $0.300 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, le rapport T_3/T_4 est de 0.039.

Enfin, dans ce groupe, deux sujets présentent une augmentation du rapport T_3/T_4 à 0.045 et 0.048. Il s'agit de deux femmes de 31 et 62 ans porteuses de goitres multinodulaires euthyroïdiens.

Euthyroïdiens cliniques présentant des troubles du rythme cardiaque.

- Le taux sérique du FBI mesuré dans 18 cas est de $8.29 \pm 2.79 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, toutes les valeurs étant comprises entre 5.0 et $14.5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Cette valeur moyenne diffère sensiblement de la normale, t test : 2.40, $p < 0.025$.

- La valeur du RT_3U dans 24 cas est de $31.6 \pm 3.95\%$, toutes les valeurs étant comprises entre 24 et 39%.

- La concentration moyenne de la T_4 sérique (24 cas) est de $9.53 \pm 2.22 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ toutes les valeurs étant comprises entre 6.1 et $13.8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

- La concentration moyenne de la T_3 sérique (24 cas) est de $0.202 \pm 0.088 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ toutes les valeurs étant comprises entre 0.067 et $0.374 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Cette moyenne, contrairement aux deux précédentes, diffère statistiquement de la moyenne normale ($t = 2.7$, $p = 0.01$).

- Le rapport T_3/T_4 est de 0.025 ± 0.010 .

Le FBI est au-dessus des valeurs normales + 2 DS dans 5 cas sur 18. Le RT_3U est trop élevé dans 1 cas sur 24, la T_4 sort de la norme dans 4 cas sur 24. Cependant, chez tous ces derniers sujets, la T_3 est normale et il n'y a pas lieu de soup-

confermer l'existence d'une hyperthyroïdie. La T3 est au-dessus des valeurs normales + 2 DS dans 6 cas sur 24.

Tableau 2

Tachyarythmies paroxystiques

Cas No	Age, sexe	PBI µg/ 100 ml	RT3U %	T4 µg/ 100 ml	T3 ml	Type d'atteinte cardia- que
1. T.A.	69 f	7.8	26	10	0.374	tachyarythmie sur insuf- fissance cardiaque rebel- le.
2. C.H.	74 f	5.0	24	7.2	0.276	FA, insuffisance cardia- que. Obésité.
3. L.M.	38 m	-	33	11.5	0.270	FA, goitre euthyroïdien. Ethyisme.
4. G.E.	83 f	9.0	27	11.3	0.275	FA
5. L.M.	51 m	-	34	10.4	0.318	FA, rétrécissement mi- tral discret.
6. A.A.	71 f	-	34	10.2	0.360	FA, insuffisance cardia- que.
Valeurs normales ± 2 DS		2.9- 10.4	24- 38	4.2- 11.7	0.051- 0.267	

Au moment où les dosages du PBI, du RT3U et de la T4 ont été effectués, le diagnostic d'hyperthyroïdie avait été exclu dans tous les cas; le dosage de la T3 n'a été fait qu'ultérieurement dans le cadre de notre étude.

Un an et demi plus tard, les cas 2, 3 et 4 ne montrent aucune évolution clinique vers l'hyperthyroïdie. Le cas No 1, dans l'année qui a suivi les dosages a perdu 5 kg, et présente toujours une tachyarythmie rebelle.

Maladie de Basedow

- Le taux sérique moyen ± DS du PBI est de 12.81 ± 3.63 µg/100 ml, toutes les valeurs étant comprises entre 6.5 et

20.0 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ($N = 23$).

- La valeur du RT3U est de $38.7 \pm 4.62\%$, toutes les valeurs étant comprises entre 28 et 46.2% ($N = 25$).

- La concentration sérique moyenne de T4 est de 20.6 ± 7.2 , toutes les valeurs étant comprises entre 6.8 et 41.3 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ($N = 26$).

- La concentration sérique moyenne de T3 est de $0.460 \pm 0.234\text{ }\mu\text{g}/100\text{ ml}$, toutes les valeurs étant comprises entre 0.148 et 1.250 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ($N = 26$).

Ces 4 valeurs moyennes diffèrent de la normale de façon hautement significative ($p < 0.001$).

- Le rapport T3/T4 est de 0.027 ± 0.013 , ne différant pas sensiblement de la normale. Le PBI se situe dans les valeurs normales dans 5 cas sur 23. Le RT3U est trop bas dans 9 cas sur 25. La T4 se situe dans les valeurs euthyroïdiennes dans 3 cas sur 26. Deux d'entre eux peuvent être diagnostiqués comme des thyroétoxicoses à T3.

Cas 1 : G.J. est une femme de 23 ans. Elle présente depuis une année une grande irritabilité et plus récemment des sudations profuses, une discrète exophtalmie et un goitre qui augmente de volume. A l'examen, la malade est hyperkinétique, tachycarde; les téguments sont chauds et moites; il existe une discrète exophtalmie bilatérale avec un signe de Graefe positif. On palpe un goitre mou de la taille d'une petite mandarine avec un fremitus. Le PBI est de 14.3 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, le RT3U de 46.2%, la T4 est de 10.7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ et la T3 est élevée à 0.647 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Le rapport T3/T4 est élevé à 0.072. La fixation de l'iode 131 est de 85% après 24 heures avec une conversion à 91%. La scintigraphie montre un goitre diffus.

Cas 2 : P.O. est une femme de 42 ans chez qui une maladie de Basedow fut diagnostiquée en mai 1970 par son médecin privé. Elle fut traitée par du propylthiouracil de mars à décembre 71. L'administration du médicament fut suspendue en raison de l'augmentation du goitre et de l'exophtalmie. La malade est hospitalisée à la fin du mois de janvier 1972. Elle présente alors tous les signes et symptômes d'une maladie de Basedow.

L'index de Crooke et Wayne (77) est à 38. Le PBI est de 7.9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, le RT3U de 39%, la T4 est de 12 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, la T3 est élevée à 0.594 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ tandis que le rapport T3/T4 est de 0.059. La fixation de l'iode 131 est de 67% après 24 heures avec une conversion à 90%. La scintigraphie montre un goitre diffus.

Le cas 3 diffère des deux premiers en ce que non seulement la valeur de la T4 mais aussi celle de la T3 est normale.

Cas 3 : G.M. est une femme de 23 ans. Elle se plaint depuis plusieurs mois de fatigue, des céphalées frontales et rétro-orbitaires gauche, de thermophobie. On constate à l'examen une exophtalmie unilatérale gauche avec rétraction palpébrale, des sudations profuses, une moiteur des mains. Il n'y a pas de goitre. Le pouls est régulier à 84 par minute. Le PBI est de 6.5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, le RT3U de 35.5%, la T4 est de 6.8 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ et la T3 de 0.148 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. La fixation de l'iode 131 est de 47% après 24 heures avec un taux de conversion de 46%. La scintigraphie révèle une thyroïde homogène de grandeur normale. Au cours d'un test de suppression au Cynomel, la T4 oscille entre 8.8 et 9.5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ le taux de conversion passe à 86% alors que le taux de fixation reste égal.

La T3 est dans les valeurs normales dans 4 cas sur 26. Un de ceux-ci est celui de G.M. les trois autres sont des maladies de Basedow classiques avec des valeurs de T4 respectivement de 11.7 (s'élevant pendant un test de suppression au Cynomel à 12.1, 13.3, 15.8 et 14.7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$), 17.7 et 21.9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Le rapport T3/T4 n'est plus élevé que la moyenne que dans les deux cas de thyrotoxicose à T3.

Goitres multinodulaires toxiques

Ils se comportent sensiblement comme les maladies de Basedow desquelles ils ne diffèrent pas de manière statistiquement significative.

- Le taux sérique du PBI est de 12.14 ± 4.734 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, toutes les valeurs étant comprises entre 7.4 et 25.0 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (N = 16).

- La valeur du RT3U est de $37.6 \pm 3.33\%$, toutes les valeurs étant comprises entre 30 et 43.5% (N = 20).

- La concentration moyenne de la T₄ sérique est de $18.6 \pm 5.42 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, toutes les valeurs étant comprises entre 12.5 et $33.4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (N = 20).
- La concentration moyenne de la T₃ sérique est de $0.349 \pm 0.136 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, toutes les valeurs étant comprises entre 0.107 et $0.623 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (N = 19). Le rapport T₃/T₄ est de 0.023 ± 0.008 .

A l'exception du rapport T₃/T₄ qui ne diffère sensiblement de la moyenne ni des euthyroïdiens ni des maladies de Basedow, tous les autres paramètres sont différents de la norme de façon hautement significative ($p < 0.001$). Le PBI a une valeur normale dans 7 cas sur 16, le RT₃U dans 11 cas sur 20. La T₄ est élevée dans tous les cas. La T₃ est basse dans 4 cas sur 19; les T₄ correspondantes sont de 19.2, 12.5, 16.3 et 16.0 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Le rapport T₃/T₄ n'est plus élevé que la moyenne qu'une fois, à 0.044 sans signification particulière.

Goitres nodulaires toxiques

Ce terme correspond dans une autre nomenclature à l'adénome toxique. Le groupe se distingue nettement des autres formes d'hyperthyroïdie.

- Le taux moyen $\pm$ DS du PBI est de $11.54 \pm 5.576 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ toutes les valeurs étant comprises entre 6.0 et $23.0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (N = 10). Cette valeur est significativement plus haute que celle des euthyroïdiens ($p < 0.001$).
- La valeur du RT₃U est de $35.7 \pm 4.73\%$, toutes les valeurs étant comprises entre 29 et 43% (N = 10). Cette valeur est également plus haute que celle des euthyroïdiens ($p < 0.005$).
- La concentration moyenne de la T₄ sérique est de $9.93 \pm$

3.36 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, toutes les valeurs étant comprises entre 6.3 et 16.9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ($N = 10$). Cette valeur n'est pas significativement plus haute que celle des euthyroïdiens ($p = 0.10-0.20$) mais est significativement plus basse que celle des maladies de Basedow et des GMNT ($p < 0.001$).

- La concentration moyenne de la T3 sérique est de $0.289 \pm 0.148\text{ }\mu\text{g}/100\text{ ml}$ avec des valeurs extrêmes de 0.151 à 0.608 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ($N = 10$). Cette moyenne est significativement plus petite que celle des maladies de Basedow ($p < 0.05$); elle est plus petite que celle des GMNT mais de manière non significative. Elle est par contre significativement plus haute que celle des euthyroïdiens ($p < 0.001$).

- Le rapport T3/T4 est de 0.0385 ± 0.027 , significativement plus élevé que la moyenne des euthyroïdiens et des GMNT ($p < 0.05$), plus élevé que celle des maladies de Basedow, mais de manière non significative. Le PBI, le RT3U, la T4 et la T3 sont dans les valeurs normales, respectivement dans 6 cas sur 10, 6 sur 9, 8 et 5 sur 10.

Trois malades présentent une thyroétoxicose à T3.

Cas 1 : H.N., est une femme de 76 ans qui consulte pour une irritabilité croissante, des sudations abondantes, des palpitations et des diarrhées accompagnées d'une perte de poids de 13 kilos en un an. A l'examen, on note une tachycardie sinusale, une moiteur palmaire et une augmentation du lobe droit de la thyroïde. Le PBI est à 16.6 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, le RT3U est de 38%, la T4 est normale à 7.7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ tandis que la T3 est élevée à 0.424 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Le rapport T3/T4 est de 0.066. La fixation de l'iode 131 est de 42% après 24 heures avec une conversion à 43%. La scintigraphie montre un nodule chaud à droite alors que le reste de la glande ne capte pas.

Cas 2 : T.F., est un homme de 64 ans qui souffre d'une exophtalmie bilatérale depuis environ 5 ans. Il est admis à l'hôpital pour un infarctus du myocarde. L'examen clinique met en évidence une augmentation du lobe droit de la thyroïde sans autres signes d'hyperthyroïdie. Le PBI est de 14.9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$,

le RT3U de 30.8%. la T4 est de 6.9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ cependant que la T3 est fortement augmentée à 0.608 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Le rapport T3/T4 est de 0.105. La fixation de l'iode 131 est de 40% après 24 heures avec une conversion à 45%. La scintigraphie montre un nodule chaud à droite, le reste de la glande captant faiblement.

Cas 3 : V.M. est une femme de 74 ans. Elle présente une perte de poids, des sudations profuses, une tachyarythmie sur FA, une augmentation du lobe droit de la thyroïde. PBI : 9.5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, RT3U : 39%, T4 : 9.4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, T3 : 0.276 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, T3/T4 : 0.035. Fixation de l'iode 131 après 24 heures : 35%, conversion 87%; scintigraphie : nodule chaud à droite, absence de captation à gauche. Un test de suppression au Cynomel ne montre aucun changement alors que sous stimulation à l'Ambinon, la captation monte à 62% et le lobe gauche montre une captation normale.

Cinq autres cas ont des valeurs de T4 normales et chez chacun d'entre eux, la T3 est également normale.

Cas 4 : G.M., est une femme de 57 ans. Elle souffre d'une insuffisance mitrale avec décompensation cardiaque. L'index de Crooke et Wayne de 19 la situe à la limite inférieure des hyperthyroïdies. PBI : 15.0 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, RT3U : 43.5%, T4 : 6.3 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, T3 : 0.151 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, T3/T4 : 0.029. Fixation de l'iode radioactif après 24 heures : 37%, conversion : 73%. Scintigraphie : gros nodule gauche non suppressible par le Cynomel, faible fixation à droite. La malade a subi une strumectomie totale gauche et partielle droite. Le diagnostic anatomo-pathologique est celui de goitre nodulaire toxique.

Cas 5 : D.A. est une femme de 34 ans. Elle a été opérée d'un insulome 2 ans auparavant. Depuis 1 an, elle souffre de nervosité, palpitations, perte de poids avec appétit conservé, grande fatigabilité. A l'examen, on note une tachycardie sinusale et une augmentation du lobe droit de la thyroïde. PBI : 7.7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, RT3U : 33%, T4 : 11.6 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, T3 : 0.176 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, T3/T4 : 0.018. Fixation de l'iode 131 après 24 heures : 40%, conversion : 89%. Scintigraphie : nodule chaud à droite, absence de captation à gauche. Cette image n'est pas modifiée par le test de suppression au Cynomel. Sous stimulation à l'Ambinon, le reste de la glande est visible, la T4 s'élève à 17 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ et la T3 à 0.218 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. La malade a subi une hémistrumectomie droite. Le diagnostic anatomo-pathologique est celui de goitre nodulaire toxique.

Cas 6 : S.G. est une femme de 79 ans. En 1962 elle a reçu 5 mC d'iode 131 pour un goitre nodulaire toxique. La récédive se manifeste par une perte de poids de 10 kg en 6 mois, une thermophobie, une agitation motrice, une tachyarythmie sur FA et un agrandissement du lobe droit de la thyroïde. PBI : 23.0 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, RT3U : 29%, T4 : 7.9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, T3 : 0.236 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, T3/T4 : 0.036. Fixation de l'iode 131 après 24 heures : 63%, conversion : 50%. Scintigraphie : nodule chaud à droite,

absence de captation dans le reste de la glande.

Cas 7 : T.M. est une femme de 78 ans. Chez elle, l'hyperthyroïdie se caractérise par une irritabilité extrême, un tremor digital, des mains chaudes et moites, une instabilité motrice, une tachyarythmie sur FA et une augmentation du lobe gauche de la thyroïde. PBI : $6.3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, RT3U : 36.9%, T4 : $10.4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, T3 : $0.157 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, T3/T4 : 0.018. Fixation à l'iode ^{131}I après 24 heures : 57%, conversion : 82%. Scintigraphie : nodule chaud à gauche, absence de captation dans le reste de la glande.

Cas 8 : R.E. est une femme de 49 ans. Son hyperthyroïdie se manifeste par une thermophobie, un syndrome dépressif, une perte de poids, une tachycardie et une augmentation du volume du cou. PBI : $8.6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, RT3U : 32%, T4 : $8.3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, T3 : $0.167 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, T3/T4 : 0.024. Fixation de l'iode ^{131}I après 24 heures : 53%, conversion : 46%. Scintigraphie : nodule chaud à gauche absence de captation dans le reste de la glande. Ces valeurs ne sont pas modifiées lors d'un test de suppression au Cynomel.

Goitres nodulaires autonomes

Ils se distinguent des GNT, cliniquement par leur absence de toxicité mais par ailleurs, comme eux, ne sont pas supprimables par le Cynomel ou sont formés d'un seul nodule actif, le reste de la glande étant muet à la scintigraphie. En cela, ils se différencient également des goitres euthyroïdiens. La série ne compte que 5 cas. Le PBI est en moyenne de $5.2 \pm 1.56 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, le RT3U est de $34 \pm 7.67\%$, la T4 est en moyenne de $7.68 \pm 1.94 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, la T3 est de $0.175 \pm 0.054 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, le rapport T3/T4 est de 0.028 ± 0.007 .

La valeur de T3 est en moyenne plus haute que la valeur normale mais légèrement plus faible que celle des autres goitres euthyroïdiens et nettement plus basse que celle des GNT. Cependant, la petitesse du groupe rend ces différences non significatives.

Hyperthyroïdiens traités

Cinq sujets ont subi une strumectomie dans un délai qui

varie d'un mois à 41 ans, deux fois pour un GMNT, une fois pour un GNT et deux fois pour une hyperthyroïdie dont la forme ne nous est pas connue.

Huit autres personnes ont reçu de l'iode 131 dans un délai compris entre 1 mois et 10 ans, 6 fois pour un GNT, 1 fois pour un Basedow, 1 fois pour une hyperthyroïdie dont la forme n'a pas été précisée.

A cause du petit nombre de cas, les deux groupes ont été traités ensemble.

- Le taux du PBI est de 5.35 ± 1.58 $\mu\text{g}/100$ ml toutes les valeurs étant comprises entre 3.7 et 8.7 $\mu\text{g}/100$ ml (N = 10)
- Le RT3U est de $30.64 \pm 3.56\%$, toutes les valeurs étant comprises entre 27 et 37% (N = 11).
- La concentration moyenne de la T4 sérique est de 7.92 ± 1.82 $\mu\text{g}/100$ ml, toutes les valeurs étant comprises entre 4.7 et 11.5 $\mu\text{g}/100$ ml (N = 14).
- La concentration moyenne de la T3 sérique est de 0.187 ± 0.085 $\mu\text{g}/100$ ml, toutes les valeurs étant comprises entre 0.069 et 0.336 $\mu\text{g}/100$ ml (N = 14).
- Le rapport T3/T4 est de 0.029 ± 0.012 .

Les valeurs du PBI, du RT3U et de la T4 sont toutes normales.

La T3 est plus élevée que la valeur normale dans trois cas ce qui entraîne, deux fois un rapport T3/T4 plus élevé que la moyenne. Il n'y a pas de différence significative avec la moyenne des euthyroïdiens.

Cas 1 : V.M. est le cas 3 des GNT. Elle a été traitée le 4.8.71 par 20 mC d'iode 131 . Le 6.9.71, la T4 est de 6.6 $\mu\text{g}/100$ ml (9.4 le 17.6.72) et la T3 est de 0.336 $\mu\text{g}/100$ ml (0.275 le 17.6.72).

Cas 2 : A.A. est un homme de 50 ans. Il a subi une strumectomie partielle en 1966 pour une hyperthyroïdie non identifiée. Dès lors, il a développé une exophtalmie bilatérale. Le PBI est à $4.6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, la T_4 à $10.6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ et la T_3 à $0.327 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Le rapport T_3/T_4 est de 0.037. La LATS est négative. Il n'y a aucun signe de dysthyroïdie.

Cas 3 : H.A. est une femme de 83 ans qui a été traitée en 1963 par une dose d'iode ^{131}I inconnue pour une hyperthyroïdie. Elle souffre d'une insuffisance cardiaque avec FA lente sans présenter de signes de dysthyroïdie. Le PBI est de $6.9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, le RT_3U est de 28%, la T_4 est normale à $7.6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ alors que la T_3 est élevée à $0.315 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Le rapport T_3/T_4 est de 0.049.

Hypothyroïdies

Le groupe de 10 est composé de 7 hypothyroïdiens primaires, d'une hypothyroïdie 6 ans après un traitement à l'iode ^{131}I , d'une autre consécutive à une maladie d'Hashimoto et d'une troisième due à une thyroïde sublinguale.

- Le PBI est en moyenne de $2.93 \pm 1.51 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, toutes les valeurs étant comprises entre 1.0 et $5.0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($N = 7$).

- Le RT_3U est de $24.3 \pm 4.5\%$, toutes les valeurs étant comprises entre 18 et 30% ($N = 10$).

- La concentration moyenne de la T_4 sérique est de $1.88 \pm 2.47 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, toutes les valeurs étant comprises entre 0 et $8.1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($N = 10$).

- La concentration moyenne de T_3 est de $0.059 \pm 0.040 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, toutes les valeurs étant comprises entre 0.010 et $0.125 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($N = 10$).

- Le rapport T_3/T_4 est de 0.060 ± 0.065 ($N = 9$).

Toutes ces valeurs sont hautement significativement plus petites que les valeurs moyennes des euthyroïdiens à l'exception du rapport T_3/T_4 qui est significativement plus élevé ($p < 0.001$).

Le PBI est dans la limite des valeurs euthyroïdiennes dans 4

cas sur 7 alors que le RT3U, la T4 et la T3 le sont respectivement dans 6, 1 et 5 cas sur 10.

Le seul cas qui présente une T4 trop élevée est décrit ainsi :

J.M. est un homme de 39 ans. Depuis 2 ans, il se plaint essentiellement d'une fatigue physique et d'une apathie mentale accompagnées d'une prise de poids. Le rythme cardiaque est de 64/min, le temps de demi relaxation du réflexe achilléen n'est pas allongé. PBI : 50 $\mu\text{g/l}$, RT3U 28%, T4 : 8.1 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, T3 : 0.084 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. T3/T4 : 0.012. Fixation de l'iode 131 après 24 heures : 38%, taux de conversion : 5%. Un test de stimulation à l'Ambinon n'entraîne aucune élévation de ces dernières valeurs quoique on enregistre une augmentation de T4 à 13.4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ et une augmentation de la T3 à 0.185 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. La scintigraphie montre une petite thyroïde en fer à cheval. Le malade a été traité par 12 μg de Cynomel par jour avec une amélioration clinique spectaculaire.

Test de corrélation

La recherche d'une corrélation linéaire a été faite entre les différents paramètres pour chaque groupe.

Chez les euthyroïdiens et dans les trois groupes d'hyperthyroïdiens nous n'avons pas trouvé de corrélation entre T4 et RT3U, entre T3 et RT3U, entre T3 et PBI.

La corrélation entre la T4 et le PBI a été faite, les valeurs de T4 étant exprimées en μg d'iode. Pour ce faire, la T4 doit être multipliée par le poids moléculaire de 4 atomes d'iode et divisée par son propre poids moléculaire, soit $T4 \cdot \frac{508}{777}$. Ce coefficient de corrélation est de 0.433 ($p < 0.05$) dans le groupe des maladies de Basedow et de 0.659 ($p < 0.01$) dans le groupe des GMNT. Il n'est pas significatif dans les autres groupes.

La recherche d'une corrélation entre T3 et T4 a été faite en exprimant les valeurs de ces deux hormones en pmoles/ml. Il existe un coefficient de corrélation significatif dans le grou-

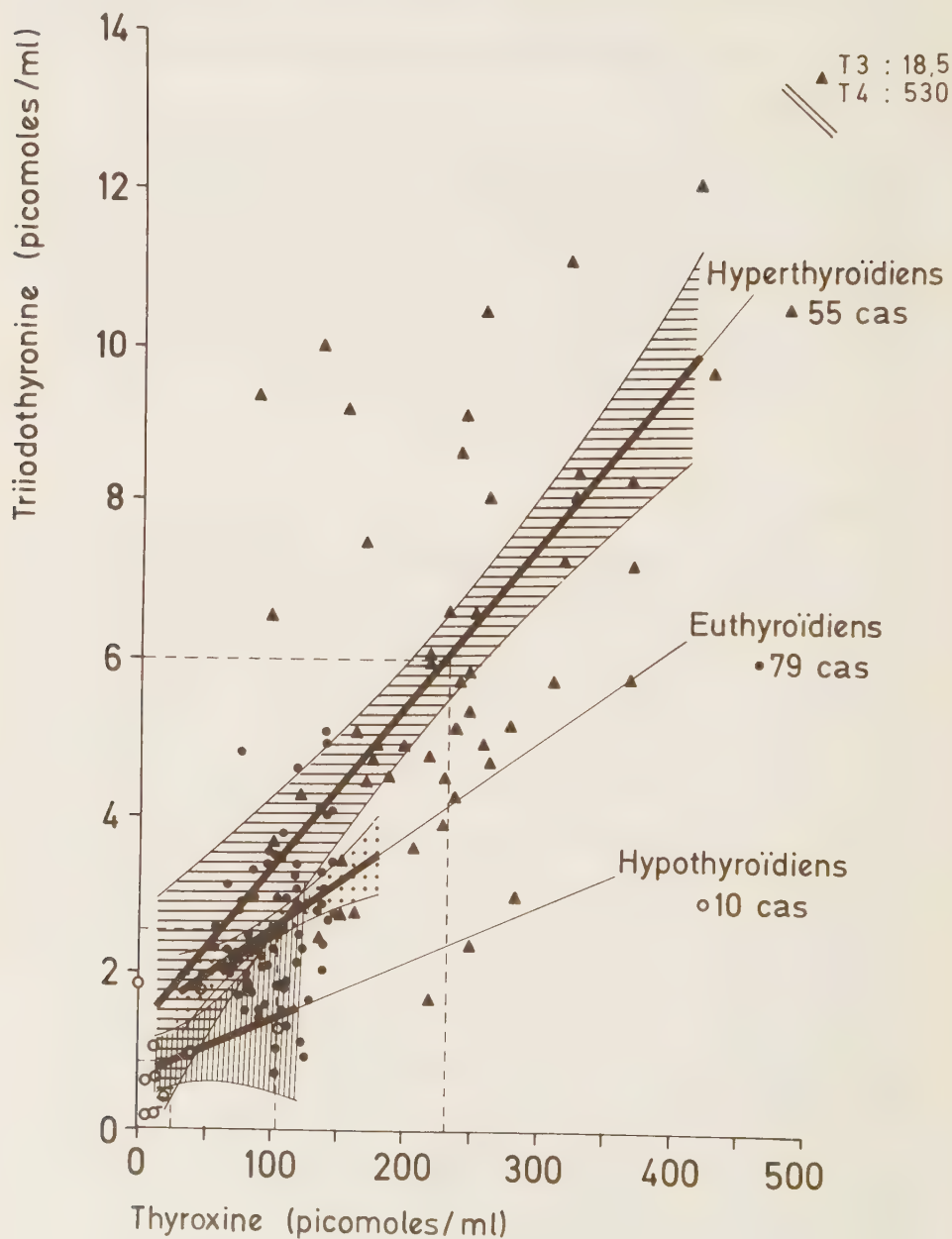
pe des euthyroïdiens, $r = 0.329$ ($p < 0.01$) et dans le groupe des hyperthyroïdiens, $r = 0.616$ ($p < 0.001$). Cette corrélation n'est par contre pas significative pour le groupe des hypothyroïdiens $r = 0.340$ ($p > 0.1$).

La fig. 1 montre les droites de régression entre la T4 et la T3 chez 79 sujets euthyroïdiens (goitres euthyroïdiens et sujets normaux), 55 hyperthyroïdiens et 10 hypothyroïdiens. Les zones hachurées délimitent la zone de confiance de la droite de régression. Les deux mesures ont été faites pour chaque cas dans le même échantillon de sérum.

DISCUSSION

La valeur normale de la T3 établie sur 54 sujets euthyroïdiens est de 0.159 ± 0.054 $\mu\text{g}/100$ ml. Les limites extrêmes de la normale, définies par deux déviations standards sont de 0.051 et 0.267 $\mu\text{g}/100$ ml. Cette valeur est plus basse que celles obtenues généralement par d'autres auteurs utilisant des méthodes de compétition (11, 36, 37); une seule est plus faible (55) mais la méthode ne permet pas de doser T3 dans l'hypothyroïdie. Les valeurs obtenues au cours des deux dernières années par la méthode radioimmunologique sont plus basses, oscillant entre 110 et 145 $\mu\text{g}/100$ ml (38, 56, 57, 76). Au delà des différences méthodologiques, il n'est pas exclu qu'un facteur géographique puisse être responsable des différences parfois assez grandes. La concentration moyenne de la T4 sérique, établie sur 65 sujets euthyroïdiens est de 7.9 ± 1.87 $\mu\text{g}/100$ ml avec des limites inférieures et supérieures de 4.2 et 11.6 $\mu\text{g}/100$ ml. Cette valeur correspond bien aux taux généralement ex-

CORRELATION THYROXINE - TRIIODOTHYRONINE



primés dans la littérature. Les limites normales pour le PBI et le RT3U ont également été fixées par deux déviations standards de la moyenne des 30 sujets euthyroïdiens.

Hyperthyroïdiens

Bien que le groupe des hyperthyroïdiens ne soit pas très important, nous avons distingué nettement trois catégories. En particulier, les GNT ont été séparés des GMNT; les GNT sont définis comme une forme de goître constitué par un adénome solitaire hyperfonctionnel ("hot"), le reste de la glande n'étant pratiquement pas fonctionnel (58, 59). L'adénome n'est pas suppressible par un test de suppression à la triiodothyronine (Cynomel[®]). Le GMNT est un goître dont la plupart des nodules sont fonctionnels. On le distingue d'une variante du goître toxique diffus dans lequel les nodules captent faiblement l'io-de radioactif alors que le parenchyme est hyperactif et le reste durant le test de suppression au Cynomel. Que les GNT soient une entité distincte des GMNT est une notion reconnue par d'autres auteurs qui, étudiant la valeur diagnostique de différents tests thyroïdiens chez les hyperthyroïdiens, ont exclu les GNT de leurs statistiques (60, 61). Une revue clinique de 272 GNT a été faite à Hambourg en 1970 établissant l'ordre de fréquence des symptômes (62).

Dans le groupe des maladies de Basedow, la concentration moyenne de T3 correspond bien aux valeurs trouvées par la méthode radioimmunologique. Comme celle des trois autres paramètres, elle est légèrement plus élevée que celle des GMNT mais de manière non significative. Cependant, contrairement à ce que montrent d'autres auteurs (63) le rapport T3/T4 n'est pas

augmenté; cela signifie qu'à l'exception des deux cas de thyrotoxicose à T₃, il n'y a pas de synthèse préférentielle de T₃ dans le groupe des maladies de Basedow ni dans celui des GMNT. Ainsi, dans 8 cas sur 46, la T₃ est normale alors que les autres tests sont nettement élevés.

Les GNT sont plus difficiles à diagnostiquer. En effet, si la clinique laisse généralement peu de doutes sur l'hyperfonction thyroïdienne, les tests de laboratoire usuels ne confirment souvent pas cette impression. Si en moyenne les valeurs du PBI et du RT₃U sont suffisamment élevées pour ne pas différer de manière statistiquement significative des autres hyperthyroïdiens, six fois sur dix pour le PBI et six fois sur neuf pour le RT₃U les valeurs sont dans les limites normales. Bien plus, huit fois sur dix, la T₄ est normale et significativement plus basse en moyenne que dans les maladies de Basedow ($p < 0.001$). On a postulé que la concentration de la T₃ était généralement élevée (59); nous ne l'avons constaté que cinq fois sur dix (3 cas sont des thyrotoxicoses à T₃). La moyenne est à la fois significativement plus élevée que celle des euthyroïdiens ($p < 0.001$) et significativement plus basse que celle des maladies de Basedow ($p < 0.05$). Nous sommes donc en présence d'une forme d'hyperthyroïdie où cinq fois sur dix les deux hormones principales sont dans les limites normales. Trois de ces cas ont subi un test au Cynomel qui n'a pas entraîné de suppression. Ils ont tous un taux de conversion de l'iode ¹³¹I élevé alors que le taux de fixation n'est que légèrement plus haut que celui des goîtres euthyroïdiens (Tableau 3).

Tableau 3

Taux de captation et de conversion de l'iode 131 .

	Maladie de Basedow	Goitre nodulaire toxique	Goitre nodulaire autonome	Goitre eu- thyroïdien
Taux de fixation après 24 heures	70.4 %	48 %	41 %	40.2 %
Taux de conversion après 24 heures	68.2 %	66 %	36.2 %	24.4 %

Le taux de fixation est pathologique quand il dépasse 62% après 24 heures. On considère qu'un taux de conversion de plus de 50% signe une hyperthyroïdie; nos valeurs concordent bien avec celles d'un travail qui donne en moyenne un taux de conversion de 78.5% chez les hyperthyroïdiens et de 24% chez les euthyroïdiens (64). Ici, le taux de conversion des GNT est significativement différent de celui des goitres euthyroïdiens ($p < 0.001$), il est pratiquement égal à celui des maladies de Basedow tandis que le taux de fixation en diffère d'une manière sensible ($p < 0.002$). Le taux de conversion garde donc une importance particulière dans le diagnostic des GNT.

Le très petit groupe des goitres nodulaires autonomes est traité à la suite des GNT; il s'agit en effet d'un goitre constitué par un adénome hyperfonctionnel ("hot") indépendant du contrôle hypophysaire, ne réagissant donc pas au test de suppression. Il n'est cependant pas accompagné de signes cliniques d'hyperthyroïdie. Certains auteurs le considèrent comme un GNT non décompensé (62). Malheureusement, notre nombre de cas est trop faible pour que les mesures faites aient une valeur sta-

tistique. Nous citons un cas particulièrement démonstratif :

B.R. est une femme de 40 ans. Elle constate une augmentation du volume de son cou, se plaint de thermophobie, de sudations profuses et d'une perte de poids minime. A l'examen, on note l'existence d'un nodule thyroïdien droit, un tremor digital et une moiteur palmaire. Le métabolisme de base est de + 13%. Le test du réflexe achilléen est normal. Le PBI est de 43 $\mu\text{g/l}$, le RT3U de 31%. La T4 est de 8.5 $\mu\text{g/100 ml}$, la T3 de 0.118 $\mu\text{g/100 ml}$. Le taux de fixation de l'iode radioactif est de 50% après 24 heures avec une conversion à 43%. La scintigraphie montre une captation augmentée de tout le lobe droit alors qu'elle est normale à gauche. Un test de suppression au Cynomel n'abaisse la T4 qu'à 6.6 $\mu\text{g/100 ml}$ (il faut que la baisse soit de 50% pour que le test soit considéré positif). La fixation et la conversion sont respectivement à 16 et 8%. Sur la scintigraphie, on note une suppression de la captation du lobe gauche et de la majorité du lobe droit à l'exception d'un petit nodule qui n'est pas inhibé. Ce dernier est responsable de la majeure partie de la T4 sécrétée mais n'est pas suffisamment grand pour entraîner une hyperthyroïdie clinique.

Thyréotoxycose à T3

Parmi les 56 cas d'hyperthyroïdie, nous avons trouvé cinq cas de toxicose à T3, deux dans les maladies de Basedow, trois dans les GNT. Ils ont été décrits plus haut et leurs caractéristiques sont résumées dans le Tableau 4. Cette fréquence de 10% est généralement plus élevée qu'aux USA mais moins élevée qu'au Chili (66). Ceci peut s'expliquer par des différences en apport iodé, car il est connu que la carence iodée favorise déjà chez l'euthyroïdien la synthèse et la sécrétion préférentielle de la T3. Au Chili, la carence iodée est très marquée et chez nous l'apport iodé se situe autour de 100-150 $\mu\text{g/jour}$ ce qui est nettement inférieur à l'apport iodé de 500 $\mu\text{g/jour}$ aux USA. Il y a de nombreuses descriptions de cette forme particulière d'hyperthyroïdie, mais son incidence parmi les trois groupes d'hyperthyroïdiens n'est pas encore clairement définie. Sterling trouve deux cas, récurrence de GMNT et de GNT sur 40 cas d'hyperthyroïdie consécutifs (37), Bellabarba en décrit

Tableau 4

Thyréotoxycose à T3

Cas	Age, sexe		FBI µg/100 ml	RT3U %	µg/100 ml	ng/100 ml	Taux de captation de l'iode 131 après 24 h.en %	Diagnostic
1	23	f	14.3	46	10.7	647	85	M. de Basedow
2	42	f	7.9	39	12	594	67	M. de Basedow
3	76	f	16.6	38	7.7	424	42	Goitre nodulaire toxique
4	64	m	14.9	30.8	6.9	608	40	Goitre nodulaire toxique
5	74	f	9.5	39	9.4	276	35	Goitre nodulaire toxique
Valeurs normales ± 2 DS			2.9-10.4	24- 38	4.2-11.7	51-267	30-62	

sept sur 62 (6 sont des maladies de Basedow, le septième un GNT) (35). Dans sa série de 40 cas de thyrotoxicose à T3, Hollander a 29 maladies de Basedow, 8 GNT et 3 GMNT (33). Enfin, dans une série de 25 cas, Sterling trouve 7 maladies de Basedow, 6 récidives d'hyperthyroïdie et 12 GNT et GMNT (32). Cette thyrotoxicose à T3 ne semble pas être une variété fondamentalement différente des autres formes d'hyperthyroïdie. Rappelons ses caractéristiques (Tableau 5).

Tableau 5

Thyrotoxicose à T3

Se rencontre dans :	maladie de Basedow
	Goitre multinodulaire toxique
	Goitre nodulaire toxique ou adénome toxique

La captation de l'iode 131 est souvent normale.

Critères : 1) T3 élevée
 2) T4 totale et libre normale
 3) Non suppressible au test au Cynomel

Jusqu'à présent, le facteur responsable de la production préférentielle de T3 n'a pas été clairement établi. Il faut souligner que la seule élévation de T3 par rapport à T4 ne suffit pas à poser le diagnostic. En effet, si la TBG est basse, cela entraîne une diminution de la T4 totale. On trouve dans la littérature un tel cas de fausse thyrotoxicose à T3 (65) : le RT3U apparaît comme disproportionnellement élevé par rapport à la T4.

Du point de vue pratique, on considère généralement que si le RT₃U est en bonne corrélation avec la T₄, on peut exclure de grandes variations de la TBG.

Euthyroïdiens cliniques présentant des troubles du rythme cardiaque

Les résultats sont ici délicats à interpréter. Dans son travail, Symons décrit une préthyrotoxicose qui se manifeste par des troubles du rythme cardiaque et une élévation du PBI alors que le RT₃U et la T₄ sont normaux; il ne retrouve pas cette élévation dans un groupe témoin d'insuffisants cardiaques (50). Nous avons recherché, dans un groupe d'euthyroïdiens cliniques présentant des troubles du rythme cardiaque résistants à la digitale, des cas qui auraient une élévation isolée de la T₃ ou une augmentation du rapport T₃/T₄.

En moyenne, dans le groupe, le PBI et la T₃ sont plus élevés que la normale ce qui n'est pas le cas du rapport T₃/T₄. Six des 24 cas étudiés ont une T₃ dans la zone hyperthyroïdienne. Parmi ces 6 malades, 5 sont âgés de plus de 50 ans et 3 ont plus de 70 ans. Des auteurs français ont montré qu'il existait une baisse de la T₃ sérique avec l'âge : de 20 à 50 ans, le taux est stable en moyenne à 0.132 µg/100 ml; il s'abaisse à 0.079 µg/100 ml au-dessus de 70 ans, les valeurs entre 50 et 70 ans étant intermédiaires (68). On ne connaît pas de variations semblables de la T₄. Ces constatations ont une importance évidente dans l'interprétation du taux de la T₃ chez nos malades car, compte tenu de l'âge, les valeurs mesurées sont très franchement pathologiques. Quatre de ces 6 malades ont été revus après une année et demie et ne pré-

sentent aucune évolution vers l'hyperthyroïdie. L'élévation de la T₃ doit donc s'expliquer par d'autres mécanismes. On peut en évoquer trois : 1. un changement de l'espace de distribution de la T₃ qui pourrait être secondaire à une hémokoncentration, 2. une légère augmentation de la sécrétion thyroïdienne affectant surtout la T₃, 3. une augmentation de la conversion extrathyroïdienne de la T₄ en T₃. En effet, la conversion extrathyroïdienne est quantitativement très importante. On estime que normalement environ 60% de la T₃ est produite par ce mécanisme. Cette conversion peut diminuer (69) mais il a aussi été démontré qu'elle peut être accélérée (70). Dans le cas des arythmies cardiaques, le premier et le troisième mécanisme sont les plus probables et doivent être étudiés d'une façon plus approfondie.

Pour le groupe entier, la corrélation entre T₄ et T₃ est positive, $r = 0.428$ ($p < 0.05$).

Hyperthyroïdiens traités

En 1961 déjà, Mack décrit un cas de thyroïdectomie "totale" suivie d'un traitement à l'iode radioactif où le maintien de l'euthyroïdie semble assuré par une sécrétion prédominante de T₃ (67). D'autres auteurs ont souligné que si chez certains malades traités à l'iode ¹³¹I, la T₄ et le PBI étaient inférieurs aux valeurs normales, il ne fallait pas conclure à une hypothyroïdie sur la base de ces seuls examens. En effet, on peut trouver des taux normaux ou légèrement augmentés de T₃ qui permettent de maintenir un état euthyroïdien. Dans ces cas, la TSH est aussi légèrement élevée (35, 43). Chez le rat traité à l'iode ¹³¹I, on enregistre un défaut de l'organifica-

tion de l'iode 131 et une captation de celui-ci diminuée. Le premier n'est pas la conséquence du second car même en augmentant l'incorporation d'iode dans la thyroïde, la synthèse de la T₃ reste favorisée par rapport à celle de la T₄ (42).

Dans notre série, si le PBI est plus bas que la moyenne, nous n'avons pas de cas où la T₄ soit en dessous de valeurs normales. La T₃ est légèrement supérieure à la moyenne mais de manière non significative. Quant au rapport T₃/T₄, il n'est pas significativement supérieur à la normale.

Goitres euthyroïdiens

Les goitres euthyroïdiens se comportent en moyenne comme les thyroïdes normales. En dehors des thyrotoxicoses, des euthyroïdiens avec troubles du rythme cardiaque et des hyperthyroïdiens traités, nous avons trouvé des valeurs de T₃ dépassant la moyenne + 2 DS dans deux goitres euthyroïdiens et chez deux euthyroïdiens simples. Pour ces derniers qui se présentent cliniquement plutôt comme des hypothyroïdiens et chez qui les autres paramètres sont strictement normaux, nous n'avons pas d'explication à cette augmentation de la T₃, contrôlée à deux reprises. Dans un des cas de goitre euthyroïdien, Z.P., cette augmentation de T₃ est peut-être une manifestation prémonitoire d'une thyrotoxicose. En effet, dans un groupe de 15 goitres multinodulaires non toxiques, Bellabarba trouve 6 malades présentant une augmentation de la T₃ sérique. Ils sont tous cliniquement euthyroïdiens, ont une T₄ normale, une captation de l'iode radioactif basse ou normale. Tous ont des nodules hyperfonctionnels et l'auteur propose pour le traitement de les considérer comme des goitres multinodulaires to-

xiques (35). Z.P. présente aussi un nodule hyperfonctionnel mais sans que l'autonomie ait été prouvée. Il est intéressant de noter que son taux de conversion à 52% le classerait parmi les hyperthyroïdiens. L'autre cas, B.A., est porteuse d'un goitre mais a subi une strumectomie partielle 20 ans auparavant. L'augmentation de la T3 est peut-être due à une synthèse préférentielle comme on l'a vu pour les hyperthyroïdiens traités.

Hypothyroïdiens

La méthode utilisée a une limite de détection de 0.1 ng ce qui correspond à une concentration de 0.025 µg/100 ml. La valeur moyenne établie sur 10 cas, 0.059 ± 0.040 µg/100 ml, est plus petite que celles déterminées généralement par les méthodes de compétition (11, 36, 37). Elle correspond aux valeurs trouvées par la méthode radioimmunologique (38, 57, 71, 72). Tous les tests sont significativement plus bas que ceux des euthyroïdiens. La T4 est proportionnellement beaucoup plus abaissée que la T3 ce qui élève le rapport T3/T4 de manière significative. Larsen constate aussi que dans l'hypothyroïdie la T3 est souvent dans les limites normales. Il trouve une corrélation inverse entre la T3 et la TSH (corrélation qui n'existe pas entre la T4 et la TSH) et suggère que la T3 sérique est un meilleur indice du tissu thyroïdien fonctionnel résiduel que ne l'est la T4 (63). Un de nos cas est particulier dans le sens qu'il présente une hypothyroïdie avec une T4 normale et une T3 à la limite inférieure de la normale. L'excellente réponse clinique à un traitement de 25 grammes par jour de Cynomel tend à démontrer qu'il s'agit d'une forme d'hypothyroïdie par manque de T3.

Tableau 6

Valeur diagnostique des tests sériques thyroïdiens.

	Hyperthyroïdiens			Euthyroïdiens			Hypothyroïdiens		
	N. Résultats concordants			N. Résultats concordants			N. Résultats concordants		
PBI	49	31	63%	30	29	97%	7	3	43%
RT3U	54	28	52%	30	28	93%	10	4	40%
T4	56	45	80%	65	64	98.5%	10	5	90%
T3	55	42	76%	54	52	96%	10	5	50%
T4-RT3U	54	48	89%	30	30	100%	10	9	90%
T4-T3	55	49	89%	54	54	100%	10	9	90%
T4-T3-RT3U	54	49	90%	19	19	100	10	9	90%

Fonction diagnostique des différents paramètres.

Les résultats sont consignés dans la table 6 pour les euthyroïdiens, les hyperthyroïdiens et les hypothyroïdiens.

Le FBI et le RT3U n'ont seuls, aucun pouvoir de discrimination puisque tant pour les hyper- que pour les hypothyroïdiens, les résultats sont discordants une fois sur deux. D'autres auteurs (73) ont recherché une corrélation entre le FBI et la T4 (I) chez tout un éventail de malades allant des hypaux hyperthyroïdies. Cette corrélation est mauvaise et ils considèrent qu'au moins 1/4 des malades sont contaminés par la prise d'iode alimentaire, médicamenteux ou diagnostique. Le pouvoir diagnostique de RT3U n'est pas meilleur puisque dans d'autres travaux, 74% des hypothyroïdiens et 29 à 40% des hyperthyroïdiens ont des valeurs considérées comme normales (61, 74).

La T4 possède le meilleur pouvoir discriminatoire. Elle permet de diagnostiquer 80% des hyperthyroïdiens. Cinq des onze cas qui ont des valeurs dans la limite de l'euthyroïdie sont des GNT, 5 sont des thyrotoxicoses à T3, le dernier cas étant celui de la maladie de Basedow à T3 et T4 normales. La T3 elle, a des résultats concordants pour 76% des hyperthyroïdiens mais ne permet de diagnostiquer une hypothyroïdie qu'une fois sur deux. Donc, même si la T3 permet une meilleure évaluation des réserves thyroïdiennes, la mesure de la T4 est un meilleur critère dans le diagnostic de l'hypothyroïdie. La combinaison du RT3U à la T4 augmente sensiblement la valeur de diagnostic en atteignant une précision de 89%.

Ceci s'explique par le fait que le RT3U est un indice certes indirect mais valable de la saturation de la "thyro-

xine binding globulin" et qu'il existe une corrélation excellente entre la T4 et le RT3U d'une part et la T4 libre d'autre part. L'intérêt de la T3 réside dans le fait qu'il y a des hyperthyroïdies dites "thyréotoxicose à T3" qui ne peuvent être diagnostiquées que par le dosage de la T3 ou un test de suppression.

La mesure directe des fractions libres des hormones thyroïdiennes est considérée comme un des meilleurs critères de diagnostic. En effet, il est généralement admis que la forme physiologiquement active et accédant aux cellules est la fraction libre des hormones. Cette fraction, mesurable par dialyse ou ultrafiltration représente environ 0.5% de T3 et 0.05% de T4. Le taux absolu de l'hormone libre est calculé en multipliant la fraction mesurée par la concentration totale de l'hormone; ne dépendant plus des variations des protéines porteuses, il reflète le véritable status métabolique (59, 63, 74, 75). Ces nouvelles méthodes vont permettre une étude encore plus approfondie du métabolisme et de la pathologie de la glande thyroïde.

BIBLIOGRAPHIE

1. S.C. Werner, S.H. Ingbar: The Thyroid. Third edition, 237.
2. N.J. Irvine, R.M. Standeven: Serum triiodothyronine uptake using coated charcoal in the assessment of thyroid function. J. Endocr. 41: 31-40, 1968.
3. H.N. Wahner, A.H. Walser: Measurements of thyroxine plasma protein interactions. Med. Clin. of North Am. 56: 849, 1972.
4. D.H. Solomon, J. Benatti, L.J. De Groot, M.A. Greer, V.J. Pileggi, J.A. Pittman, J. Robbins, H.A. Selenkow, F. Sterling, R. Volpe: A nomenclature for tests of thyroid hormones in serum. Report of a Committee of the American Thyroid Association. J. Clin. Endocr. Met. 34: 884-890, 1972.
5. A.W.G. Goolden, J.M. Gartside, C. Sanderson: Thyroid status in pregnancy and in women taking oral contraceptives. Lancet I: 12-15, 1967.
6. S.C. Werner, S.H. Ingbar: The Thyroid, Third edition, p. 259.
7. B.E.P. Murphy, C.J. Pattee: Determination of thyroxine utilizing the property of protein-binding. J. Clin. Endocr. 24: 187-196, 1964.
8. J. Gross, R. Pitt-Rivers: The identification of 3:5:3'-L-triiodothyronine in human plasma. Lancet I: 439, 1952.
9. H. Gharib, H.W. Wahner: Clinical experience with assays for T₃. Med. Clin. of North America 56: 4, 861, 1972.

10. L.E. Braverman, S.H. Ingbar, F. Sterling: Conversion of thyroxine (T₄) to triiodothyronine (T₃) in athyretic human subjects. *J. Clin. Invest.* 49: 855-864, 1970.
11. H.W. Wahner, C.A. Gorman: Interpretation of serum triiodothyronine levels measured by the Sterling technic. *N.E.J.M.* 284: 225-230, 1971.
12. K. Sterling: The importance of circulating triiodothyronine. *N.E.J.M.* 284: 271-272, 1971.
13. R. Pitt-Rivers, J.B. Stanbury, B. Rapp: Conversion of thyroxine to 3-5-3'-triiodothyronine in vivo. *J. Clin. Endocr. Metab.* 15: 616-620, 1955.
14. H.L. Schwartz, M.I. Surks, J.H. Oppenheimer: Quantitation of extrathyroidal conversion of L-thyroxine to 3-5-3'-Triiodothyronine in the rat. *J. Clin. Invest.* 50: 1124-1130, 1971.
15. C.S. Pittman, J.B. Chambers, Jr., V.H. Read: The extrathyroidal conversion rate of thyroxine to triiodothyronine in normal man.
16. I.J. Chopra, J.H. Dussault, D.A. Fischer, D.H. Solomon. The sources of circulating triiodothyronine in man. *Clin. Research* 19: 560, 1971.
17. F. Sterling, E.S. Newman, K. Greiss, M.A. Brenner: Conversion of thyroxine to T₃ in health and in disease. *Clin. Research* 18: 678, 1970.
18. K. Sterling, M.A. Brenner, E.S. Newman: Conversion of thyroxine to triiodothyronine in normal human subject. *Science* 169: 1099-1100, 1970.

19. K.A. Woeber, E. Hecker, S.H. Ingbar: The effects of an acute load of thyroxine on the transport and peripheral metabolism of triiodothyronine in man. *J. Clin. Invest.* 49: 650-654, 1970.
20. J.I. Nicoloff, J.C. Low, J.H. Dussault, D.A. Fisher: Simultaneous measurement of thyroxine and triiodothyronine peripheral turnover kinetics in man. *J. Clin. Invest.* 51: 473-483, 1972.
21. K.A. Woeber, R.J. Sobel, S.H. Ingbar, K. Sterling: The peripheral metabolism of triiodothyronine in normal subjects and in patients with hyperthyroidism. *J. Clin. Invest.* 49: 643-649, 1970.
22. A.A. Zaninovich, O. Degrossi, V. Pecorini: Changes in triiodothyronine kinetics produced by variations of serum thyroxine-binding globulin capacity in subjects without thyronine. *J. Clin. Endocr.* 32: 509, 1971.
23. T.H. Oddie, D.A. Fisher, J.H. Dussault, L.S. Thompson: Triiodothyronine turnover in euthyroid subjects. *J. Clin. Endocr.* 33: 653, 1971.
- 23a. R.R. Cavalieri, M. Steinberg, G.L. Searle: The distribution kinetics of triiodothyronine: Studies of euthyroid subjects with decreased plasma thyroxine-binding globulin and patients with Graves' disease. *J. Clin. Invest.* 49: 1041, 1970.
24. P.J. Davis, B.S. Handwerger, R.I. Gregerman: Thyroid hormone binding by human serum prealbumin (TBPA). *J. Clin. Invest.* 51: 515, 1972.

25. D.R. Hotelling, L.M. Sherwood: The effects of pregnancy on circulating T₃, J. Clin. Endocr. 33: 783, 1971.
26. R.R. Cavalieri, M. Steinberg, G.L. Searle: Metabolic clearance rate of L-triiodothyronine in man: A comparison of results by single-injection and constant infusion methods. J. Clin. Endocr. 33: 624, 1971.
27. I.J. Chopra, D.H. Solomon, G.N. Beall: Radioimmunoassay for measurements of triiodothyronine in human serum. J. Clin. Invest. 50: 2033-2041, 1971.
28. J. Lerman: The physiological activity of L-triiodothyronine. J. Clin. Endocr. Met. 13: 1341-1346, 1953.
29. N.F. MacLagan, C.H. Bowden, J.H. Wilkinson: The metabolism of thyroid hormones II: Detection of thyroxine and triiodothyronine in human plasma. Biochem. J. 67: 5-11, 1975.
30. J.J. Rupp, K.E. Paschkis: The changing pattern of circulating iodinated amino acids in a case of thyrotoxicosis. Am. J. Med. 30: 472-474, 1961.
31. K. Shimaoka: Toxic adenoma of the thyroid with triiodothyronine as the principal circulating thyroid hormone. Acta Endocr. 43: 285, 1963.
32. K. Sterling, S. Refetoff, H.A. Selenkow: T₃ thyrotoxicose; thyrotoxicosis due to elevated serum triiodothyronine levels. J.A.M.A. 213: 571-575, 1970.
33. C.S. Hollander, N. Nihei, S.Z. Burday, T. Mitsuma, L. Shenkman, M. Blum: Clinical and laboratory observations in cases of triiodothyronine toxicosis confirmed by radioimmunoassay. Lancet I: 609-611, 1972.

34. C.S. Hollander, N. Nihei, S.Z. Barday: Abnormalities of T₃ secretion in man: Clinical and pathophysiological observations utilizing gas chromatographic techniques. Clin.Research 17: 286, 1969.
35. D. Bellabarba, P. Seguin, R. Tremblay: L'importance de la détermination de la triiodothyronine sérique dans la pathologie thyroïdienne. L'Union Médicale du Canada 101: 1172, 1972.
36. J.A. Nauman, A. Nauman, S.C. Werner: Total and free triiodothyronine in human serum. J. Clin. Invest. 46: 1346-1355, 1967.
37. K. Sterling, D. Bellabarba, E. Newman, M.A. Brenner: Determination of triiodothyronine concentration in human serum. J. Clin. Invest. 48: 1150-1158, 1969.
38. T. Mitsuma, N. Nihei, M.C. Gerhengorn, C.S. Hollander: Serum triiodothyronine: Measurements in human serum by radioimmunoassay with corroboration by gas-liquid chromatography. J. Clin. Invest. 50: 2679-2688, 1971.
39. A. Burger, B. Miller, C. Sakoloff, M.B. Vallotton: Serum triiodothyronine determination by saturation analysis. Acta Endocr. (Kbh) 72: 714, 1973.
40. H. Gharib, W.E. Mayberry, R.J. Ryani: Radioimmunoassay for triiodothyronine (T₃): A preliminary report. J. Clin. Endocr. Met. 31: 709-712, 1970.
41. C.S. Hollander, T. Mitsuma, A.J. Kastin, L. Shenkman, M. Blum, D.G. Anderson: Hypertriiodothyroninemia as a premonitory manifestation of thyrotoxicosis. Lancet II: 731-733, 1971.

42. L.E. Braverman, S.H. Ingbar: Preferential synthesis of triiodothyronine after thyroid radiation. Clin. Res. 17: 458, 1969.
43. K. Sterling, M.A. Brenner, E.S. Newman, D. Bellabarba: The significance of T₃ in maintenance of euthyroid status after treatment of hyperthyroidism. Clin. Res. 18: 677, 1970.
44. C.S. Hollander, N. Nihei, T. Mitsuma, C. Scorill, M.C. Gershengorn: Elevated serum triiodothyronine in association with altered available iodide in normal and hyperthyroid subjects. Clin. Res. 19: 560, 1971.
45. R.W. Heninger, E.C. Albright: Effect of iodine deficiency on iodine-containing compounds of rat tissues. Endocrinology 79: 309-315, 1966.
46. D. Bellabarba, R. Tremblay: Serum pattern of thyroxine (T₄) and triiodothyronine (T₃) after treatment of thyrotoxicosis with antithyroid drugs. International J. Clin. Pharm. Therapy and Toxicology 6/1: 18-21, 1972.
47. C.S. Hollander, L. Shenkman, T. Mitsuma, S.P. Asper: Triiodothyronin toxicose developing during antithyroid drug therapy for hyperthyroidism. Hopkins Med. J. 131: 184-188, 1972.
48. J.J. Rupp, C. Chavarria, K.E. Paschkis, E. Chublarian: The occurrence of triiodothyronine as the only circulating hormone. Ann. Intern. Med. 51: 359-361, 1959.
49. S.C. Werner, V.V. Row, I. Radichevich: Non toxic nodular goiter with formation and release of a compound with

- the chromatographic mobility characteristics of triiodothyronine. *J. Clin. Endocr.* 20: 1373-1383, 1960.
50. C. Symons, P.J. Richardson, J.B. Wood: Unusual presentation of thyrocardiac disease. *Lancet* II: 1163-1167, 1971.
51. S.C. Werner: Classification of thyroid disease. *J. Clin. Endocr. Met.* 29: 260, 1969.
52. M. Riley, N. Gochman: A fully automated method for the determination of serum protein iodide. *Technicon Symposium* 1964.
53. A. Burger, B. Miller, C. Sakoloff, M.B. Vallotton: Thyroxine et triiodothyronine sériques. Nouvelles méthodes de dosage et résultats cliniques. *Schweiz. med. Wschr.* 102: 1280, 1972.
54. A. Burger, J.R. Scherrer, B. Miller, M.B. Vallotton: Serum thyroxine determination by saturation analysis. A new method and statistical approach. *Acta Endocr. (Kbh)* 68: 431, 1971.
55. J.H. Dussault, R. Lam, D.A. Fisher: The measurement of serum triiodothyronine by double column chromatography. *J. Lab. Clin. Med.* 77: 1039, 1971.
56. I.J. Chopra, S.H. Aney, R. Lam: An improved radioimmunoassay of triiodothyronine in serum: Its application to clinical and physiological studies. *J. Lab. Clin. Med.* 80: 729, 1972.
57. P.R. Larsen: Direct immunoassay of triiodothyronine in human serum. *J. Clin. Invest.* 51: 1939, 1972.

58. P.M. Meadows, M.D. Pittsburgh: Scintillation scanning in the management of the clinically single thyroid nodule. J.A.M.A. 177: 229, 1961.
59. S.H. Ingbar, L.E. Braverman, N.A. Dawber, G.Y. Lee: A new method for measuring the free thyroid hormone in human serum and an analysis of the factors that influence its concentration. J. Clin. Invest. 44: 1679, 1965.
60. P. Fragu, A. Thonin, J.P. Bazin, M. Tubiana: Comparaison de la valeur diagnostique de différents tests fonctionnels thyroïdiens. Intérêt de l'utilisation des fonctions discriminantes. Annales d'Endocrinologie 33: 5-22, 1972.
61. B.A. Lamberg, O.P. Heinonen, M. Viherkoski, A. Aro, K. Liewendahl, G. Kvist, O. Laitinen, P. Knekt: Diagnosis of hyperthyroidism. Acta Endocr. Suppl. 146 Accompanies vol. 64, 1970.
62. C. Schneider, Kl. J. Thiemann, V. Bay: Die Symptomatik des toxischen Adenoms der Schilddrüse in verschiedenen Lebensaltern unter besonderer Berücksichtigung atypischer Verlaufsformen. Deutsch. Med. Wschr. 95: 387, 1970.
63. P.R. Larsen: Triiodothyronine: Review of recent studies of its physiology and pathophysiology in man. Metab. 21: 1073, 1972.
64. D.E. Clark, R.H. Moe, E.E. Adams: The role of conversion of administered inorganic radioactive iodine into protein bound iodine at plasma and an aid of evaluation of thyroid function. Surgery 26: 331, 1949.

65. H.W. Wahner, R.F. Emslander, C.A. Gorman: Thyroid over-activity and TBG deficiency simulating "T₃ hyperthyroidism". J. Clin. Endocr. Met. 33: 93-97, 1971.
66. C.S. Hollander, T. Mitsuma, L. Shenkman, C. Stevenson, G. Pineda, E. Silva: T₃ toxicosis in an iodine deficient area. Lancet II: 1276, 1972.
67. R.E. Mack, K.T. Hart, D. Druet, M.A. Bauer: An abnormality of thyroid hormone secretion. Amer. J. Med. 30: 323-326, 1961.
68. P. Brunelle, C. Bohuon: Baisse de la triiodothyronine sérique avec l'âge. Clin. Chim. Acta 42: 201, 1972.
69. P.M.C. Sullivan, J.A. Bollinger, S. Reichlin: Selective deficiency of tissue triiodothyronine: A proposed mechanism of elevated free thyroxine in the euthyroid sick. J. Clin. Invest. 52, 83a, 1973.
70. M.J. Cullen, A.G. Burger, S.H. Ingbar: Effects of diphenylhydantoin on peripheral thyroid hormone economy and the conversion of T₄ to T₃. Israel J. Med. Sci. 8: 1868, 1972.
71. G.C. Schussler, U.K. Vance: Effect of thyroid-suppressive doses of triiodothyronine on thyroxine turn-over and on free thyroxine fraction. J. Clin. Invest. 47: 720-728, 1968.
72. H. Gharib, R.J. Ryan, W.E. Mayberry: Radioimmunoassay for T₃ I: Affinity and specificity of the antibody for T₃. J. Clin. Endocr. 33: 509, 1971.
73. M. Lee, N.W. Tietz, C.J. Martinez: Clinical evaluation of a modified "Oxford by column" method for serum thyroxine. Chemical Chemistry 18: 422-426, 1972.

74. N.I. Robin, S.R. Hajen, F. Collaco, S. Refetoff, H.A. Selenkow: Serum tests for measurements of thyroid function. *Horm. 2*: 266-279, 1971.
75. P.R. Larsen: Salicylate-induced increases in free triiodothyronine in human serum. *J. Clin. Invest. 51*: 1125, 1972.
76. J. Liebllich, R.D. Utiger: Triiodothyronine radioimmunoassay. *J. Clin. Invest. 51*: 157, 1972.
77. J. Crooks, I.P.C. Murray, E.J. Wayne: Statistical methods applied to the clinical diagnosis of thyrotoxicosis. *Quarterly J. Med. New Series XXVIII*, No 110 April 59.

